

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETHACIL 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare  
BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso  
BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BETHACIL 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile:

principi attivi:

sulbactam sodico 273,5 mg pari a 250 mg di sulbactam  
ampicillina sodica 531,5 mg pari a 500 mg di ampicillina

BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

principi attivi:

sulbactam sodico 547 mg pari a mg 500 mg di sulbactam  
ampicillina sodica 1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina

BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

principi attivi:

sulbactam sodico 547 mg pari a mg 500 mg di sulbactam  
ampicillina sodica 1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina

BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

principi attivi:

sulbactam sodico: 1.099 mg pari a 1.000 mg di sulbactam  
ampicillina sodica: 2.132 mg pari a 2.000 mg di ampicillina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

- 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 1,6 ml.
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone da 3 g.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'impiego del prodotto andrà limitato a:

- infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi;
- infezioni gravi in cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### BAMBINI

150 mg/kg/die (corrispondenti a 50 mg/kg/die di sulbactam e 100 mg/kg/die di ampicillina), somministrati ogni 6-8 ore. Nei neonati durante la prima settimana di vita (soprattutto se prematuri), la dose raccomandata è di 75 mg/kg/die (corrispondenti a 25mg/kg/die di sulbactam e 50 mg/kg/die di ampicillina) refratta in due dosi uguali ogni 12 ore.

BETHACIL (sulbactam/ampicillina) è stato somministrato con successo in pazienti in età pediatrica. Mentre nei bambini di 1 anno di età o più ha dimostrato di possedere caratteristiche farmacocinetiche assimilabili a quelle dell'adulto, nei neonati e nei prematuri (probabilmente per l'imaturità della funzionalità renale nei primi giorni di vita), l'emivita di entrambi i principi attivi è prolungata con una media di 7,9 ore per il sulbactam e di 9,4 ore per l'ampicillina. In tali soggetti, il farmaco deve essere somministrato in due dosi uguali giornaliere, una ogni 12 ore, in accordo con la pratica seguita usualmente per l'ampicillina.

### ADULTI

La dose totale giornaliera di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) raccomandata per l'adulto varia entro un range di norma compreso tra i 3 e i 12 grammi e può essere refratta in somministrazioni uguali ogni 12, 8 o 6 ore. Il dosaggio massimo giornaliero che può essere raggiunto per il sulbactam è di 4 g. La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipenderà dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero di Sulbactam-Ampicillina IM/EV (g)
Lieve	3 (IM)
Moderata	fino a 6 (IM/EV)
Grave	fino a 12 (IM/EV)

Il dosaggio raccomandato di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per il trattamento ambulatoriale è di 1,5 g per via intramuscolare ogni 12 ore.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.), il dosaggio di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente viene fatto per l'ampicillina (vedere Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Sia nell'adulto che nel bambino, il trattamento viene di solito continuato per 48 ore dopo la scomparsa della febbre e dopo la risoluzione degli altri segni di infezione. La durata della terapia è di solito compresa tra i 5 ed i 14 giorni, ma il periodo di trattamento può essere prolungato o può essere aggiunta una dose addizionale di ampicillina, in caso di infezione molto grave.

Nella terapia della gonorrea non complicata, BETHACIL (sulbactam/ampicillina) può essere usato in unica somministrazione da 1,5 g in associazione con 1 g di Probenecid per os (che aumenta l'emivita del sulbactam e dell'ampicillina).

### Modalità di somministrazione intramuscolare

La polvere contenuta nel flacone di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per uso intramuscolare va disciolta con la fiala di solvente (annessa alla confezione) contenente acqua sterile per iniezioni o lidocaina cloridrato allo 0,5%. La somministrazione va effettuata mediante iniezione intramuscolare profonda a livello di masse muscolari voluminose, quali i glutei o la faccia anteriore delle cosce. La

soluzione concentrata per somministrazione intramuscolare deve essere usata entro un'ora dalla ricostituzione.

#### Modalità di somministrazione endovenosa

Per la somministrazione endovenosa, BETHACIL (sulbactam/ampicillina) deve essere ricostituito con una fiala di acqua sterile per iniezioni (annessa alla confezione) o con ogni altra soluzione compatibile e lasciato riposare fino a completa dissoluzione. La somministrazione endovenosa può essere fatta in iniezione diretta (bolo) in circa 3 minuti, o in infusione, usando maggiori diluizioni, in 15-30 minuti (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità e 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti (nonché verso la lidocaina, per le preparazioni che la contengono).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di reazione allergica, si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (antistaminici, corticosteroidi, amine vasopressorie) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza (ossigeno, respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione, ecc.).

Come con altri antibiotici, è importante effettuare un attento monitoraggio del paziente trattato con BETHACIL (sulbactam/ampicillina) onde cogliere l'insorgenza di eventuali sovrainfezioni da organismi resistenti o da miceti. In caso di sovrainfezione, il farmaco dovrà essere interrotto ed un'appropriata terapia verrà istituita.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui il sulbactam/ampicillina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Come per ogni altro potente farmaco per uso sistemico, è consigliabile, in corso di terapie prolungate con BETHACIL (sulbactam/ampicillina), monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi ed apparati, ivi inclusi quello renale, quello epatico ed il sistema ematopoietico. Tale monitoraggio è particolarmente importante nei neonati, specie se prematuri, e nelle altre età pediatriche.

Prima di iniziare una terapia antibiotica con una penicillina, bisogna raccogliere un'anamnesi accurata onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di penicilline, cefalosporine o altri farmaci. Infatti, gravi e talora fatali reazioni di ipersensibilità sono state riferite in pazienti sottoposti a terapia con penicilline, inclusa l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica. Queste reazioni insorgono più facilmente in soggetti con precedenti di ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di pazienti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline,

che hanno presentato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento e l'istituzione di un'appropriata terapia.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.), le cinetiche di eliminazione di sulbactam e ampicillina appaiono essere similmente influenzate, per cui il rapporto delle concentrazioni plasmatiche dei due antibiotici rimane costante. Il dosaggio del BETHACIL (sulbactam/ampicillina) in questi pazienti deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente si fa con l'ampicillina (vedere Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica.

Quando si trattano pazienti che debbano assumere quantità ristrette di sodio, bisognerà tenere presente che:

- 0,750 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 55 mg (2,5 millimoli) di sodio.
- 1,5 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 115 mg (5 millimoli) di sodio.
- 3 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 230 mg (10 millimoli) di sodio.

Essendo la mononucleosi infettiva una malattia virale, il BETHACIL (sulbactam sodico/ampicillina sodica) non ne deve costituire il trattamento. In un'alta percentuale di pazienti affetti da mononucleosi infettiva, trattati con ampicillina, si assiste alla comparsa di rash cutaneo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il sulbactam sodico è compatibile con la maggior parte delle soluzioni endovenose, ma l'ampicillina sodica (e quindi anche il sulbactam sodico/ampicillina sodica) è meno stabile in soluzioni contenenti glucosio e altri carboidrati e non dovrebbe essere mescolata con emoderivati o idrolisati proteici (Vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità e 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

Allopurinolo: rispetto alla somministrazione della sola ampicillina, la somministrazione concomitante di allopurinolo e ampicillina incrementa in modo sostanziale l'incidenza delle reazioni cutanee di tipo esantematico.

Aminoglicosidi: il miscelamento dell'ampicillina con aminoglicosidi *in vitro* ha portato all'inattivazione reciproca dei due medicinali. Nel caso in cui i due medicinali debbano essere somministrati contemporaneamente, è necessario che la somministrazione avvenga in due sedi di inoculo differenti e dopo un intervallo di tempo di almeno un'ora.

Anticoagulanti: le penicilline somistrate per via parenterale possono produrre alterazioni nell'aggregazione piastrinica e nei test di coagulazione. Questi effetti possono sommarsi all'azione degli anticoagulanti.

Medicinali ad azione batteriostatica (cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamidi e tetracicline): i medicinali ad azione batteriostatica possono interferire con l'attività battericida delle penicilline; è consigliabile pertanto evitarne la somministrazione concomitante.

Contraccettivi orali contenenti estrogeni: in donne in terapia con ampicillina, si sono verificati casi di ridotta efficacia contraccettiva che hanno portato a gravidanze non programmate. Sebbene l'associazione non sia del tutto chiara, durante la terapia con ampicillina, possono essere adottate misure contraccettive alternative o addizionali.

Metotressato: l'uso concomitante di penicilline e metotressato ha comportato una riduzione della *clearance* del metotressato e della sua tossicità. I pazienti devono essere sottoposti ad un attento

monitoraggio. Può essere necessario aumentare le dosi di acido folinico e prolungarne il tempo di somministrazione.

Probenecid: la cosomministrazione di probenecid, diminuisce la secrezione di ampicillina e sulbactam da parte dei tubuli renali; questo effetto comporta un aumento ed un prolungamento delle concentrazioni sieriche, un prolungamento del tempo di emivita ed un aumento dei rischi di tossicità.

Interazioni nei test di laboratorio: nell'analisi delle urine, un risultato falso positivo per la glicosuria può essere ottenuto utilizzando il reattivo di Benedict, il reattivo di Fehling ed il Clinitest®. In seguito alla somministrazione di ampicillina a donne in stato di gravidanza è stata osservata una diminuzione transitoria delle concentrazioni plasmatiche di estriolo coniugato, estriolo-glucuronide, estrone coniugato ed estradiolo. Questo effetto può anche verificarsi con l'associazione sulbactam sodico/amicillina sodica.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Benché negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che BETHACIL (sulbactam/ampicillina) può essere utilizzato in tutta sicurezza nella gravidanza e durante l'allattamento. Pertanto nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Il sulbactam e l'ampicillina sono reperibili in concentrazioni ridotte nel latte materno.

Il sulbactam attraversa la barriera placentare.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non è stato riportato alcun effetto del BETHACIL (sulbactam/ampicillina) sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Come con altri antibiotici per via parenterale, il principale effetto collaterale è la dolenza in sede di inoculo dopo somministrazione intramuscolare. In un numero limitato di pazienti, a seguito di somministrazione endovenosa si sono verificate flebite o reazioni in sede di infusione.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, enterocolite e colite pseudomembranosa.

Patologie del sistema emolinfopoietico: in corso di terapia con sulbactam sodico-ampicillina sodica, sono stati segnalati casi di anemia, anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia ed eosinofilia. Queste reazioni sono reversibili con l'interruzione della terapia e vanno considerate come sintomi di sensibilità al medicinale.

Patologie epatobiliari: iperbilirubinemia, alterata funzionalità epatica e ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito ed altre reazioni cutanee. Eruzioni maculo papulose e orticaria. Rari casi di sindrome Stevens-Johnson, necrolisi epidermica ed eritema multiforme.

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattoide e shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso: rari casi di convulsioni, torpore e cefalea.

Patologie renali e urinarie: rari casi di nefrite interstiziale.

Esami diagnostici: possibile aumento transitorio di AST (SGOT) e ALT (SGPT).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, raramente osservate astenia, aumento dell'azotemia e della creatininemia.

Le reazioni secondarie associate con l'uso dell'ampicillina da sola possono essere osservate con l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica.

#### 4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili sulla tossicità acuta di ampicillina sodica e sulbactam sodico nell'uomo sono limitate. Il sovradosaggio del medicinale potrebbe causare manifestazioni generalmente più intense, o concomitanti, rispetto alle reazioni avverse riportate per il medicinale. Deve essere tenuto presente che alte concentrazioni di antibiotici beta-lattamici nel liquor cerebrospinale possono causare effetti neurologici, incluse le convulsioni. Dal momento che sia l'ampicillina che il sulbactam sono rimossi dalla circolazione attraverso emodialisi, questa procedura può essere usata in caso di sovradosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico.

Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi.

Codice ATC: J01CR04

BETHACIL (sulbactam/ampicillina) è una combinazione antibiotica tra un inibitore irreversibile della beta-lattamasi, il sulbactam, ed un antibiotico beta-lattamasi-sensibile, l'ampicillina. Tale combinazione, per esclusivo uso parenterale, appare dotata di attività antibatterica ad ampio spettro nei confronti di numerosi germi Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi ed anaerobi comprese specie beta-lattamasi produttrici. Si tenga presente che germi notoriamente resistenti all'ampicillina quali *Pseudomonas*, *Citrobacter* ed *Enterobacter* non sono parimenti sensibili al BETHACIL (sulbactam/ampicillina).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non assorbito dal tubo gastroenterico. Il sulbactam e l'ampicillina dimostrano di possedere caratteristiche farmacocinetiche simili: elevate concentrazioni sieriche dei due antibiotici sono raggiunte dopo somministrazione intramuscolare ed endovenosa della loro combinazione. Entrambi i farmaci hanno un'emivita di circa un'ora. La maggior parte di una dose di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) (75%) viene escreta imm modificata nelle urine. BETHACIL (sulbactam/ampicillina) raggiunge concentrazioni terapeutiche in tutti i liquidi e tessuti esaminati. La penetrazione a livello del liquor cerebro-spinale è scarsa, tranne che a meningi infiammate.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL<sub>50</sub> nel ratto e nel topo (via endovenosa) è superiore a 1.000 mg/kg sia nel maschio che nella femmina. Negli studi a lungo termine nel ratto e nella cavia BETHACIL (sulbactam/ampicillina) non ha determinato lesioni istopatologiche significative a carico dei principali organi ed apparati (rene, fegato, ecc.). Parimenti, i test eseguiti per valutare l'eventuale tossicità fetale, l'attività teratogena nonché inibizioni della fertilità del BETHACIL (sulbactam/ampicillina) non hanno evidenziato alcuna attività di questo tipo a carico del farmaco. BETHACIL (sulbactam/ampicillina) non ha inoltre dimostrato di possedere attività mutagenica ed ottima è apparsa la tollerabilità generale testata sul coniglio.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Per uso pediatrico intramuscolare ed endovenoso: la fiala solvente contenente acqua per preparazioni iniettabili

Per uso intramuscolare: la fiala solvente contiene lidocaina HCl 0,5%

Per uso endovenoso: la fiala solvente contenente acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

BETHACIL (sulbactam/ampicillina) è fisicamente compatibile con le seguenti soluzioni: soluzione fisiologica, lattato di sodio, soluzione di Ringer lattato. BETHACIL (sulbactam/ampicillina) è meno stabile in soluzioni contenenti destrosio od altri carboidrati (la soluzione ricostituita va usata entro 2-4 ore dalla ricostituzione) e non deve essere mescolato con emoderivati o idrolisati proteici. Per quanto riguarda l'uso con i diluenti compatibili, vedere la relativa tabella al paragrafo 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino di vetro con annessa fiala di solvente:

- 250 mg + 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 1,6 ml.

- 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml

- 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml

- 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone di polvere da 3 g

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<i>Diluyente</i>	<i>Concentrazione di sulbactam/ampicillina</i>	<i>Stabilità (in ore)</i>
Acqua sterile per iniezioni	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Soluzione fisiologica	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Lattato di sodio	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 8 h a 4°C

Glucosio 5% in acqua	da 15 a 30 mg/ml fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	2 h a 25°C 4 h a 25°C 4 h a 4°C
Glucosio 5% in 0,45% NaCl	fino a 3 mg/ml fino a 15 mg/ml	4 h a 25°C 4 h a 4°C
Saccarosio 10% in acqua	fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	4 h a 25°C 3 h a 4°C
Soluzione di Ringer lattato	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 24 h a 4°C

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- "BETHACIL 250 mg + 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 1,6 ml – AIC n. 026742039
- "BETHACIL 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml – AIC n. 026742015
- "BETHACIL 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml – AIC n. 026742027
- "BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso" 1 flacone di polvere da 3 g – AIC n. 026742092

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

- "BETHACIL 250 mg + 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile": 01 giugno 1990/31 maggio 2005
- "BETHACIL 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" e
- "BETHACIL 500 mg + 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso": 30 luglio 1987/31 maggio 2005
- "BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso": 27 aprile 1993/31 maggio 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Det. AIFA del 09 febbraio 2011



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETHACIL 750 mg compresse rivestite  
BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### BETHACIL 750 mg compresse rivestite

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Sultamicillina tosilato: 1.012,60 mg pari a 750 mg di sultamicillina.  
750 mg sultamicillina equivalenti a 294 mg sulbactam e 440 mg ampicillina

#### BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

Un flacone di polvere contiene:

Principio attivo: Sultamicillina 5 g  
5 g sultamicillina equivalenti a 1,96 g sulbactam e 2,93 g ampicillina  
Dopo diluizione con acqua, 5 ml di sospensione contengono:  
Principio attivo: Sultamicillina: 250 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.  
Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'impiego del prodotto andrà limitato a:

- infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi;
- infezioni gravi di cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.

BETHACIL (sultamicillina) in forma orale può essere anche somministrato nei pazienti che abbiano seguito un trattamento con BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per via parenterale e che debbano passare poi ad una terapia antibiotica orale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### BETHACIL 750 mg compresse rivestite

La posologia di BETHACIL (sultamicillina) per l'adulto (inclusi i pazienti in età geriatrica) è di 375/750 mg ogni 12 ore.

Nel trattamento delle forme non complicate di gonorrea, la sultamicillina può essere somministrata in una dose singola di 2,25 grammi (3 compresse da 750 mg), con la contemporanea assunzione di 1 grammo di probenecid, per ottenere un prolungamento delle concentrazioni plasmatiche di sulbactam e ampicillina. In presenza di infezione gonococcica, e quando si sospetti una coesistente sifilide, deve essere praticato un esame in campo oscuro, prima di iniziare il trattamento con sultamicillina, ed esami sierologici per la lue devono essere ripetuti mensilmente per almeno quattro mesi.

##### BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

La dose consigliata per bambini di peso corporeo inferiore ai 30 Kg è di 50 mg/kg/die suddivisa in due, tre o quattro somministrazioni (ogni 12, 8 o 6 ore). Per bambini di peso uguale o superiore a 30 Kg, si consiglia di utilizzare le dosi raccomandate per gli adulti (375/750 mg ogni 12 ore).

Sia nell'adulto che nel bambino, il trattamento viene di solito continuato per 48 ore dopo la scomparsa della febbre e dopo la risoluzione degli altri segni di infezione. La durata della terapia è di solito compresa tra i 5 e i 14 giorni, ma il periodo di trattamento può essere prolungato.

In caso di infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A, si raccomanda di continuare la terapia per almeno 10 giorni, onde prevenire l'insorgenza di malattia reumatica o glomerulonefrite.

Per la somministrazione in caso di insufficienza renale e nei neonati vedere paragrafo 4.4.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravi e talora fatali reazioni di ipersensibilità (e di anafilassi) sono state riferite in pazienti sottoposti a terapia con penicilline, inclusa la sultamicillina. Queste reazioni insorgono più facilmente in soggetti con precedenti di ipersensibilità alle penicilline e/o ad altri allergeni. Sono stati segnalati casi di pazienti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline, che hanno presentato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine.

Prima di iniziare una terapia con una penicillina, bisogna raccogliere un'anamnesi accurata onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di penicilline, cefalosporine e altri allergeni. In caso di reazione allergica, si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un immediato trattamento di emergenza con adrenalina. Ossigeno, steroidi endovena e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione, devono essere praticati quando necessario.

Come con altri antibiotici, è essenziale effettuare un attento monitoraggio del paziente onde cogliere l'insorgenza di eventuali sovrainfezioni da organismi resistenti, inclusi i miceti. In caso di sovrainfezione, bisognerà interrompere il farmaco e/o istituire un'appropriate terapia.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui la sultamicillina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Essendo la mononucleosi infettiva una malattia virale, l'ampicillina non ne deve costituire il trattamento. In un'alta percentuale di pazienti affetti da mononucleosi che assumono ampicillina, si assiste alla comparsa di rash cutaneo.

In corso di terapie prolungate è consigliabile monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi ed apparati, ivi inclusi quello renale, quello epatico ed il sistema ematopoietico.

#### Uso nei bambini

L'eliminazione del sulbactam e dell'ampicillina, in seguito a somministrazione per via orale, avviene principalmente attraverso le urine: nel neonato, nel quale lo sviluppo renale è ancora incompleto, bisogna tenerne conto nel momento in cui si inizia una terapia con sultamicillina.

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

#### Compresse

Le compresse contengono lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Polvere per sospensione orale

La sospensione contiene 3,4 g di saccarosio per ogni 5 ml: quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da sindrome di malassorbimento di glucosio/galattosio o da deficit di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Allopurinolo: la somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina incrementa in modo sostanziale l'incidenza delle reazioni cutanee di tipo esantematico rispetto alla somministrazione della sola ampicillina.

Anticoagulanti: le penicilline possono produrre alterazioni nell'aggregazione piastrinica e nei test di coagulazione. Questi effetti possono sommarsi all'azione degli anticoagulanti.

Medicinali ad azione batteriostatica (cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamidi e tetracicline): i medicinali ad azione batteriostatica possono interferire con l'attività battericida delle penicilline; è consigliabile pertanto evitarne la somministrazione concomitante.

Contraccettivi orali contenenti estrogeni: in donne in terapia con ampicillina, si sono verificati casi di ridotta efficacia contraccettiva che hanno portato a gravidanze non programmate. Sebbene l'associazione non sia del tutto chiara, durante la terapia con ampicillina possono essere adottate misure contraccettive alternative o addizionali.

Metotressato: l'uso concomitante di penicilline e metotressato ha comportato una riduzione della *clearance* del metotressato e un corrispondente aumento della sua tossicità. I pazienti debbono essere sottoposti ad un attento monitoraggio. Può essere necessario aumentare le dosi di calcio folinato e prolungarne il tempo di somministrazione.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, indometacina e fenilbutazone): L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone possono prolungare l'eliminazione delle penicilline, come dimostrato da un aumento dell'emivita delle penicilline.

Probenecid: La cosomministrazione di probenecid diminuisce la secrezione di ampicillina e sulbactam da parte dei tubuli renali; questo effetto comporta un aumento ed un prolungamento delle loro concentrazioni sieriche, un prolungamento del tempo di emivita ed un aumento dei rischi di tossicità.

Interazioni nei test di laboratorio: nell'analisi dell'urine, un risultato falso positivo per la glicosuria può essere ottenuto utilizzando il reattivo di Benedict, il reattivo di Fehling ed il Clinitest®. In seguito alla somministrazione di ampicillina a donne in stato di gravidanza è stata osservata una diminuzione transitoria delle concentrazioni plasmatiche di estriolo coniugato, estriolo-glucuronide, estrone coniugato ed estradiolo. Questo effetto può anche verificarsi con l'associazione sulbactam sodico-ampicillina sodica somministrati per via intramuscolare o via endovenosa.

### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Fertilità

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato la compromissione della fertilità o danni fetali a causa della sultamicillina.

### Gravidanza

Il sulbactam attraversa la barriera placentare. Tuttavia, la sicurezza d'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita. La sultamicillina deve quindi essere usata durante la gravidanza soltanto se i possibili benefici giustificano il rischio potenziale, in caso di effettiva necessità.

### Allattamento

Nel latte materno vengono escrete basse concentrazioni di ampicillina e sulbactam. L'uso di sultamicillina nelle donne in allattamento può portare a sensibilizzazione, diarrea, candidiasi e rash cutaneo nel bambino. L'uso di sultamicillina durante l'allattamento non è raccomandato.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bisogna tenere in considerazione che possono occasionalmente verificarsi dei capogiri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che si sono verificate durante studi clinici con dosi multiple di sultamicillina negli adulti, suddivise in base alla classe sistemico-organica e alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (<1/1000), e non nota.

Classe sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Colite pseudomembranosa	Raro
	Candidiasi, Resistenza ai patogeni.	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Pancitopenia, aumento del tempo di coagulazione	Non nota
	<i>Trombocitopenia<sup>1</sup></i>	Non comune
	<i>Agranulocitosi, leucopenia, neutropenia, anemia emolitica, anemia, eosinofilia, porpora trombocitopenica<sup>1</sup></i>	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi tra cui shock anafilattico, angioedema	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza	Non comune
	<i>Convulsioni<sup>1</sup></i> , capogiri	Raro
	Neurotossicità	Non nota
Patologie vascolari	Vasculite allergica	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea, dolore addominale	Comune
	Vomito, <i>glossite<sup>1</sup></i>	Non comune
	Enterocolite	Raro
	Melena, enterocolite emorragica, <i>stomatite<sup>1</sup></i> , secchezza delle fauci, dolore epigastrico, disgeusia, flatulenza, , <i>lingua villosa nigra<sup>1</sup></i>	Non nota
Patologie epatobiliari	<i>Iperbilirubinemia<sup>1</sup></i>	Non comune
	<i>Colestasi e colestasi epatica<sup>1</sup></i>	Non nota
	<i>Anomalie della funzionalità epatica, ittero, aumento delle transaminasi</i>	Non nota

	<i>ALT e AST<sup>1</sup></i>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del sistema connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie renali e urinarie	<i>Nefrite tubulointerstiziale<sup>1</sup></i>	Raro
Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Infiammazione delle mucose	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito, reazione cutanea, orticaria	Non nota
	<i>Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa<sup>1</sup></i>	Raro
Esami diagnostici	<i>Alterazioni nell'aggregazione piastrinica<sup>1</sup></i>	Non nota

<sup>1</sup> Le reazioni avverse riportate in corsivo sono associate all'uso di ampicillina e/o sulbactam/ampicillina per via intramuscolare/endovenosa.

#### 4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili sulla tossicità acuta di ampicillina sodica e sulbactam sodico nell'uomo sono limitate. Il sovradosaggio del medicinale potrebbe causare manifestazioni generalmente più intense, o concomitanti, rispetto alle reazioni avverse riportate per il medicinale. Deve essere tenuto presente che alte concentrazioni di antibiotici beta-lattamici nel *liquor* cerebrospinale possono causare effetti neurologici, incluse le convulsioni. In caso di convulsioni, si consiglia sedazione con diazepam. L'emodialisi può accelerare l'escrezione di sultamicillina.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico.

Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi.

Codice ATC: J01CR04

BETHACIL in forma orale è un doppio profarmaco costituito da un inibitore irreversibile delle beta-lattamasi, il sulbactam, ed un antibiotico beta-lattamasi sensibile, l'ampicillina. Il sulbactam è dotato di significativa attività antibatterica solo nei confronti di *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Moraxella catarrhalis* e *Pseudomonas cepacia*.

Studi di biochimica condotti in vitro con sistemi batterici *cell-free* hanno dimostrato che esso è un inibitore irreversibile di molte importanti beta-lattamasi prodotte da microrganismi penicillino-resistenti.

La potenziale capacità del sulbactam di prevenire la distruzione di penicilline da parte di batteri resistenti è stata confermata da studi condotti su microrganismi interi usando ceppi penicillino-resistenti.

Nei confronti di questi ceppi, il sulbactam ha dimostrato, quando somministrato insieme ad una penicillina, un marcato effetto sinergico con quest'ultima.

La componente battericida è l'ampicillina, che, come la benzil-penicillina, agisce nei confronti dei microrganismi sensibili durante la fase di crescita esponenziale, inibendo la biosintesi del mucopeptide della parete cellulare batterica. BETHACIL (sultamicillina) è così un antibiotico battericida efficace nei confronti di un'ampia gamma di germi patogeni Gram-positivi e Gram-negativi, ivi compresi: *Staphylococcus aureus* ed *epidermidis* (inclusi i ceppi penicillino-resistenti ed alcuni ceppi meticillino-resistenti); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* ed altre specie di *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae* (ceppi produttori e non di beta-lattamasi); *Moraxella catarrhalis*; germi anaerobi incluso *Bacteroides fragilis* e specie correlate; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* (sia indolo-positivo che negativo), *Enterobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* e *Morganella Morganii*. Si tenga presente che germi notoriamente resistenti all'ampicillina quali

*Pseudomonas*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*, non sono parimenti sensibili all'associazione sulbactam/ampicillina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La sultamicillina, estere doppio del sulbactam e dell'ampicillina, è un classico esempio di "doppio profarmaco". Infatti, durante la fase di assorbimento, essa viene rapidamente idrolizzata dalle esterasi tissutali della mucosa gastrointestinale liberando, in un rapporto equimolare 1:1, i due componenti (sulbactam e ampicillina), che divengono così disponibili per l'azione antibatterica sistemica.

La biodisponibilità di una dose orale di sultamicillina corrisponde all'80% di un'equivalente dose di sulbactam/ampicillina somministrata per via endovenosa.

La contemporanea assunzione di cibo non interferisce con la biodisponibilità sistemica della sultamicillina.

Le concentrazioni sieriche di picco di ampicillina raggiunte dopo somministrazione di sultamicillina sono circa doppie rispetto a quelle ottenute con una eguale dose di ampicillina somministrata da sola per via orale.

L'emivita di eliminazione del sulbactam e dell'ampicillina derivanti dall'idrolisi della sultamicillina è di 0,75 h e 1 h rispettivamente. La maggior parte di una dose di sultamicillina assunta per os (50-75%) viene escreta nelle urine sotto forma di sulbactam e ampicillina. BETHACIL in forma orale raggiunge concentrazioni terapeutiche in tutti i liquidi e secreti esaminati. La penetrazione a livello di *liquor cerebro-spinalis* è scarsa, tranne che a meningi infiammate.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In animali da laboratorio è stata osservata glicogenosi reversibile, questo fenomeno è dose e tempo dipendente e non è previsto che si sviluppi alle dosi terapeutiche e ai corrispondenti livelli plasmatici raggiunti durante i periodi, relativamente brevi, di terapia combinata ampicillina/sulbactam nell'uomo.

Studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno non sono stati effettuati. I test sui singoli componenti di sultamicillina (ampicillina/sulbactam) sono risultati negativi per la mutagenicità.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti su topi e ratti a dosi superiori a quella nell'uomo e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o danni al feto dovuti alla sultamicillina. Non ci sono, tuttavia studi adeguati e ben controllati effettuati su donne in gravidanza.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### BETHACIL 750 mg compresse rivestite

**Lattosio anidro**, amido di mais essiccato, amido glicolato sodico, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato.

Il rivestimento contiene: macrogol 6000, ipromellosa, diossido di titanio (E171), talco.

#### BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

**Saccarosio**, silice colloidale, sodio fosfato bibasico anidro, sodio fosfato monobasico anidro, aroma di ciliegia.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

BETHACIL 750 mg compresse rivestite: 2 anni  
BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale: 18 mesi

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

##### BETHACIL 750 mg compresse rivestite

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

##### BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

La sospensione orale, una volta ricostituita, deve essere conservata in frigorifero e consumata entro 14 giorni.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

BETHACIL 750 mg compresse rivestite: Blister contenente 8 compresse.

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale: Flacone di polietilene ad alta densità da 100 ml contenente 5 g di sultamicillina.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

##### BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

Diluire la polvere per sospensione orale contenuta nel flacone mediante l'aggiunta di acqua fino al segno presente sul flacone stesso. Dopo aver agitato bene, se occorre, aggiungere nuovamente acqua fino al suddetto livello.

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

Per ogni somministrazione usare gli acclusi dosatori secondo il seguente schema:

- Misurino grande: 500 mg (10 ml);
- Misurino grande: 250 mg (5 ml);
- Misurino piccolo: 125 mg (2,5 ml).

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

### 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BETHACIL 750 mg compresse rivestite: 026742078

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale: 026742066

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

BETHACIL 750 mg compresse rivestite: 09.03.1991/31.05.2010

BETHACIL Bambini -250 mg polvere per sospensione orale: 01.06.1990/31.05.2010

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08 marzo 2013